

MAIJA TOROPAINEN

FT, erityisasiantuntija
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos,
Terveysturvallisuusosasto

HANNA NOHYNEK

LT, ylilääkäri
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos,
Terveysturvallisuusosasto

Meningokokkitauti Suomessa – kuka tarvitsee rokotteita?

- Suomessa on saatavilla konjugaattirokotteita meningokokin seroryhmiä A, C, W ja Y vastaan ja proteiinirokotteita seroryhmää B vastaan.
- Konjugaattirokotteet antavat suojaa niiden sisältämiä seroryhmiä ja proteiinirokotteet pintarakenteeltaan rokotteita riittävästi muistuttavia B-ryhmän meningokokkeja vastaan.
- Meningokokki-infektiot ovat Suomessa harvinaisia, eikä rokotteiden ottamista lasten kansalliseen ohjelmaan harkita tällä hetkellä.
- Rokotteita käytetään meningokokkitautitapausten lähikontaktien ja varusmiespalvelusta suorittavien tartunnan torjunnassa.
- Rokotteista on hyötyä myös joillekin lääketieteellisille riskiryhmille sekä eräille matkailijoille.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcal sepsis, and *Neisseria meningitidis*. Lancet 2007 Jun 30;369(9580):2196–210.
- 2 Jounio U, Saukkoriipi A, Bratcher HB ym. Genotypic and phenotypic characterization of carriage and invasive disease isolates of *Neisseria meningitidis* in Finland. J Clin Microbiol 2012;50:264–73.
- 3 Krone M, Gray S, Abad R ym. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. Euro Surveill 2019;24:1800245.
- 4 Xie O, Pollard AJ, Mueller JE, Norheim G. Emergence of serogroup X meningococcal disease in Africa: need for a vaccine. Vaccine 2013;31:2852–61.
- 5 Whittaker R, Dias JG, Ramliden M ym. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. Vaccine 2017;35:2034–41.

Neisseria meningitidis eli meningokokki on gramnegatiivinen bakteeri, joka aiheuttaa yleensä yksittäisinä tapauksina, harvemmin pieninä rypäinä tai laajempina epidemioina esiintyviä vakavia infektioita (1).

Meningokokkitauti on nykyään Suomessa harvinainen. Se tarttuu pisaratartuntana joko oireettomasta nielukantajasta tai oireilevasta potilaasta. Arviolta 5–10 % väestöstä kantaa meningokokkia nielussaan. Kantajuus on yleisintä nuorilla aikuisilla ja kestää yleensä kuukausia.

Normaaliflooran meningokokit ovat yleensä harmittomia, joko geneettisesti kapselitomia tai harvinaisiin seroryhmiin kuuluvia, mutta nielussa kannetaan myös tautia aiheuttavia kantoja (2). Suurin osa tartunnan saaneista jää bakteerin oireettomiksi kantajiksi, mikä synnyttää luonnollista immuniteettia meningokokkitautia vastaan.

tiot voivat lisätä riskiä sairastua.

Tavallisimmat ja vakavimmat tautimuodot ovat märkäinen aivokalvotulehdus ja sepsis, jotka voivat esiintyä joko erikseen tai yhdessä. Harvinaisempia meningokokin aiheuttamia tauteja ovat keuhkokuume, märkäinen tai nivel-tulehdus, silmän sidekalvotulehdus ja urogenitaalialueen infektiot. Joskus harvoin meningokokkitauti voi aiheuttaa myös epätyypillisiä oireita, kuten kovia vatsakipuja; näitä on viime aikoina kuvattu liittyen seroryhmän W bakteeriin (3).

Akuutille meningokokkitaudille on tyypillistä äkillinen alku ja yleistilan heikkeneminen jopa muutamassa tunnissa tehohoitoa vaativaan tilanteeseen. Hoitamaton tauti johtaa lähes aina kuolemaan. Antibioottilääkityksestä ja teho-hoidosta huolimatta keskimäärin joka kymmenes potilas menehtyy. Taudista voi jäädä pysyviä haittoja, kuten kuulovammoja tai oppimis-vaikeuksia, tai sepsiksen aiheuttaman kuolon ja amputaation seurauksena raajojen menetyksiä.

Diagnostiikka ja ilmoittaminen

Meningokokkitaudin diagnostiikka perustuu ensisijaisesti normaalisti steriilistä paikasta tehtyyn bakteeriviljelyyn (kuva 1) sekä aivo-selkäydin- tai nivelnesteestä tehtyyn värjäykseen. Meningokokit on perinteisesti tunnistettu pesäke-morfologian, gramvärjäyksen ja biokemiallisten testien avulla, ja niitä on tarvittaessa täydennetty PCR-menetelmillä. Sittenmin on alettu käyttää massaspektrometriaan perustuvaa menetel-

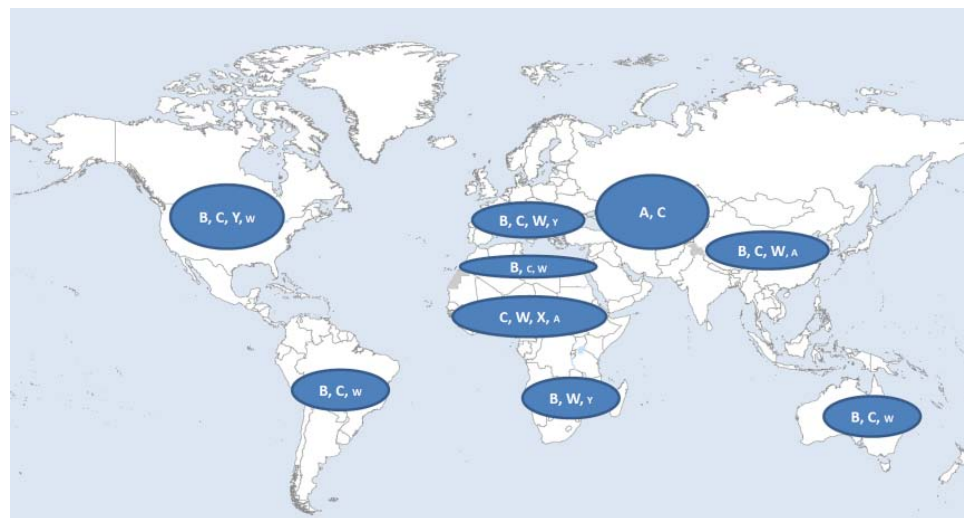
Kantajuus on yleisintä nuorilla aikuisilla.

Pieni osa (alle 1 %) tartunnan saaneista sairastuu vakavasti, yleensä 3–4 vuorokauden kuluessa tartunnasta. Tarkkaa syytä tähän ei tunneta. Veressä kiertävien spesifisten vasta-aineiden vähäisyys sekä infektoivan bakteerikannan taudinaiheuttamiskyky lienevät kuitenkin tärkeimmät altistavat tekijät. Jotkut taudit, kuten komplementtipuutokset, toimimaton perna ja sirppisoluanemia, lisäävät meningokokkitaudin riskiä. Myös hengitystievirusinfek-

- 6 Peltola H, Mäkelä PH, Elo O, Pettay O, Renkonen OV, Sivonen A. Vaccination against meningococcal group A disease in Finland 1974–75. *Scand J Infect Dis* 1976;8:169–74.
- 7 Erlich KS, Congeni BL. Importance of circulating antibodies in protection against meningococcal disease. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:1029–35.
- 8 Robertson CA, Hedrick J, Bassily E, Greenberg DP. Persistence of bactericidal antibodies 4 years after a booster dose of quadrivalent meningococcal diphtheria toxoid conjugate vaccine (MenACWY-D). *Vaccine* 2019;37:1016–20.
- 9 Borrow R, Abad R, Trotter C ym. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. *Vaccine* 2013;31:4477–86.
- 10 Marshall HS, Richmond PC, Beeslaar J ym. Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:58–67.
- 11 Martín-Torres F, Nolan T, Toneatto D, Banzhoff A. Persistence of the immune response after 4CMenB vaccination, and the response to an additional booster dose in infants, children, adolescents, and young adults. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:2940–51.
- 12 Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:851–61.
- 13 MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ ym. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1685–9.
- 14 Trotter CL, Lingani C, Fernandez K ym. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2017;17:867–72.
- 15 Finne J, Leinonen M, Mäkelä PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet* 1983;2:355–7.
- 16 Hietalahti J, Meri S. Uudet rokotteet B-ryhmän meningokokkia vastaan. *Duodecim* 2015;131:525–32.
- 17 Plikaytis BD, Stella M, Boccadi-fuoco G ym. Interlaboratory standardization of the sandwich enzyme-linked immunosorbent assay designed for MATS, a rapid, reproducible method for estimating the strain coverage of investigational vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:1609–17.

KUVIO 1.

Invasiivisen meningokokkitaudin maantieteellinen seroryhmäjakauma vuonna 2018



Kirjasinkoko ilmaisee seroryhmän (A, B, C, W, Y tai X) yleisyyden.

Lähde: WHO (www.who.int/emergencies/diseases/meningitis/en).

mää (MALDI-TOF MS), mikä nopeuttaa bakteerin tunnistusta huomattavasti.

Jos viljely jää negatiiviseksi, voidaan diagnosiin käyttää meningokokin nukleiinihapon tai antigeenin osoitusta normaalisti steriilistä paikasta otetusta näytteestä. Tieto bakteerin mikrobilääkeherkkyydestä saadaan kuitenkin vain viljelyllä.

Meningokokin aiheuttama vaikea yleisinfektio ja aivokalvotulehdus luokitellaan tartuntatautiasetuksessa (146/2017) yleisvaaralliseksi tartuntataudeiksi, josta sekä hoitavan lääkärin että klinisen mikrobiologian laboratorioon tulee tehdä ilmoitus valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin. Tehtyjen ilmoitusten perusteella diagnostiikka perustuu valtaosin (yli 90 %) viljelyyn.

Meningokokkien luokittelu

Meningokokit jaetaan bakteerisolun ulkopinnalla olevan kapselipolysakkaridin perusteella 12 seroryhmään, joista A, B, C, W ja Y ovat kliinisesti tärkeimmät (1). Seroryhmän X aiheuttamaa tautia esiintyy Afrikan meningiittivyöhykkeellä, mutta muualla se on harvinainen (4). Lisäksi esiintyy geneettisesti kapselitonta

KUVA 1.

Meningokokkikasvustoa suklaa-agarmaljalla



Kuva: M. Toropainen.

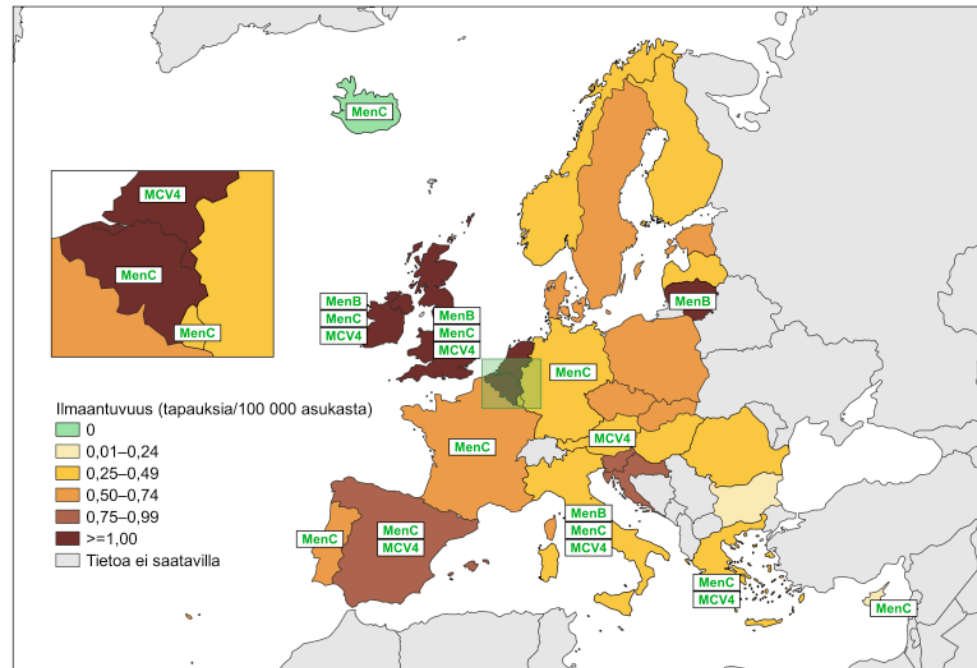
bakteerimuotoja, joiden merkitys taudinaiheuttajina on hyvin vähäinen.

Kapselipolysakkaridin lisäksi myös pinta-proteiinien rakenne vaihtelee. Vaihtelua hyödynnetään meningokokkien tarkemmassa luokittelussa. Pinta-antigeenirakenne määrää myös sen, miten hyvin proteiinipohjaiset meningokokki B (MenB) -rokotteet antavat suojaa eri bakteerikantoja vastaan. Meningokokkien

- 18 Donald RG, Hawkins JC, Hao L ym. Meningococcal serogroup B vaccines: Estimating breadth of coverage. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:255–65.
- 19 Muzzi A, Brozzi A, Serino L ym. Genetic Meningococcal Antigen Typing System (gMATS): A genotyping tool that predicts 4CMenB strain coverage worldwide. *Vaccine* 2019;37:991–1000.
- 20 Vogel U, Taha MK, Vazquez JA ym. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013;13:416–25.
- 21 McNeil LK, Donald RKG, Gripenko A ym. Predicting the susceptibility of meningococcal serogroup B Isolates to bactericidal antibodies elicited by bivalent rLP2086, a novel prophylactic vaccine. *MBio* 2018;9. DOI: 10.1128/mBio.00036-18.
- 22 Toropainen M, Vainio A, Moschioni M ym. Predicted strain coverage of four-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in Finland, 2010–2014 (abstract 189). Program and abstracts of the 20th international pathogenic Neisseria conference, Manchester, UK, 2016:279.
- 23 Bryan P, Seabroke S, Wong J ym. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:395–403.
- 24 Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K ym. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016;388:2775–82.
- 25 Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med*. 2020;382:309–17.
- 26 Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Bétala-Belinda JF, De Serres G, De Wals P. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine* 2019;37:4243–5.
- 27 Soeters HM, McNamara LA, Blain AE ym. Serogroup B Meningococcal Disease University Outbreak Group. University-based outbreaks of meningococcal disease caused by serogroup B, United States, 2013–2018. *Emerg Infect Dis* 2019;25:434–40.

KUVIO 2.

Meningokokkitaudin ilmaantuvuus ja rokotteet



Laboratoriovarmistetun taudin ilmaantuvuus Euroopassa (EU/ETA-maissa ja Britanniassa) vuonna 2018, ja lasten tai nuorten kansallisissa rokotusohjelmassa olevat meningokokkirokotteet vuonna 2020.

MenB = meningokokki B -rokote, MenC = meningokokki C -konjugaattirokote, MCV4 = meningokokki ACWY -konjugaattirokote

Lähteet: ECDC; Surveillance Atlas of Infectious Diseases (atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx) ja Vaccine Scheduler (vaccine-schedule.ecdc.europa.eu). Tiedot haettu maaliskuussa 2020.

tarkempi luokittelu perustuu nykyään koko genomien sekvensointiin. Se mahdollistaa jopa reilun tuhannen geenin vertailun bakteerikantojen välillä, mikä helpottaa tautirypäiden tunnistamista.

Taudin esiintyvyys

Meningokokkitautien esiintyvyys ja seroryhmäjakauma (kuvio 1) vaihtelevat maailmanlaajuisesti paitsi taudin ilmaantuvuudessa esiintyvän luonnollisen vaihtelun, myös rokotusohjelmien erojen takia. Eroavuudet diagnostisten menetelmien käytössä, tautiseurannassa ja raportoinnissa vaikeuttavat ilmaantuvuuslukujen vertailua. Kuviossa 2 on esitetty meningokokkitaudin ilmaantuvuus ja kansallisissa rokotusohjelmissä olevat rokotteet Euroopassa.

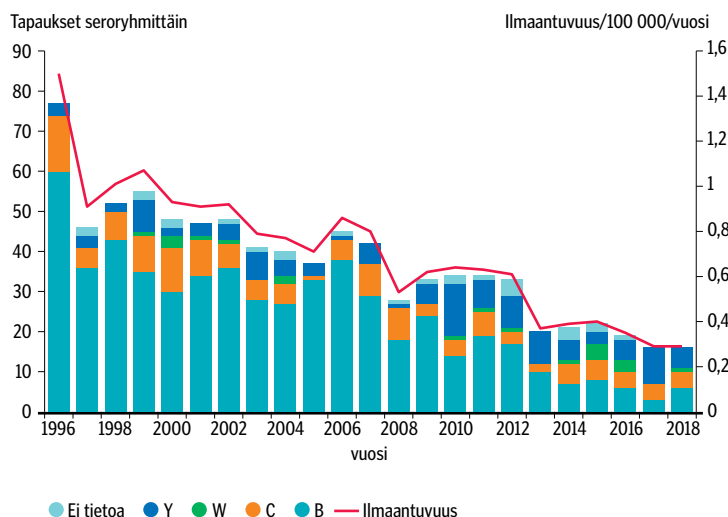
Suomessa meningokokkitaudin ilmaantuvuus on pienentynyt 1990-luvun puolivälistä

lähtien, mikä johtuu MenB-infektioiden määrän vähenemisestä (kuvio 3). Sama laskeva trendi on havaittu myös muualla Euroopassa (5). Tartuntatautirekisteriin ilmoitetaan verestä tai aivo-selkäydinnesteestä tehtyjä löydöksiä nykyään vajaat 20 vuosittain (ilmaantuvuus noin 0,3/100 000 henkilövuotta), kun niitä 2000-luvun alkupuolella ilmoitettiin vielä noin 40. Ilmaantuvuus on puolet pienempi kuin Euroopassa keskimäärin (0,6/100 000) ja kolme kertaa suurempi kuin Yhdysvalloissa (0,11/100 000 vuonna 2017).

Meningokokkitautia esiintyy kaiken ikäisillä. Yleisin se on pienillä, alle 1-vuotiailla lapsilla ja toisaalta nuorilla aikuisilla. Suomessa ilmaantuvuus on pienentynyt viime vuosina erityisesti alle 5- ja 15–19-vuotiaiden ikäryhmissä ja kasvanut hieman kaikkein vanhimmassa ikäryhmässä (kuvio 4).

KUVIO 3.

Neisseria meningitidis -löydökset 1996–2018 seroryhmittäin



Valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin vuosina 1996–2018 ilmoitetut verestä tai aivo-selkäydinnesteestä tehdyt löydökset, lukumäärä ja ilmaantuvuus/100 000/vuosi.

Lähde: Tartuntatautirekisteri (www.thl.fi).

28Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A ym. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016;22:309–11.

29Harris SL, Tan C, Andrew L ym. The bivalent factor H binding protein meningococcal serogroup B vaccine elicits bactericidal antibodies against representative non-serogroup B meningococci. *Vaccine* 2018;36:6867–74.

30Semchenko EA, Tan A, Borrow R, Seib KL. The serogroup B meningococcal vaccine Bexsero elicits antibodies to *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 2019;69:1101–11.

31Marshall HS, McMillan M, Koehler AP ym. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N Engl J Med* 2020;382:318–327.

32Hannila-Handelberg T, Toropainen M, Nohynek H, Kuusi M, Mäkitie I. Varusmiesten invasiiviset meningokokkitaudit 2003–2012. *Suom Lääkäril* 2015;70:121–6.

33van Veen KEB, I 2, Brouwer MC van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a population-based prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1490–5.

Kuten muualla Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa (kuviot 1), yleisimmät seroryhmät ovat B, C ja Y, jotka kukin aiheuttavat tätä nykyä noin kolmanneksen infektiosta. Seroryhmää W, joka on yleistynyt viime vuosina Euroopassa, erityisesti Britanniassa ja Alankomaissa mutta myös esimerkiksi Ruotsissa (3), on todettu Suomessa ainakin toistaiseksi vain harvakseltaan. Meningokokki A:ta (MenA), joka aiheutti Suomessa laajan epidemian 1970-luvun puolivälissä (6), ei ole tavattu meillä viimeisten 25 vuoden aikana.

Rokotesuoja perustuu veressä kiertäviin vasta-aineisiin

Meningokokkitautia voidaan torjua rokottamalla. Rokotteiden antama suoja perustuu veressä kiertäviin bakteereita tappaviin vasta-aineisiin (7), joita elimistö tuottaa rokotuksen jälkeen ja jotka hajottavat bakteerisoluja komplementin solukalvoa tuhoavan kompleksin avulla. Vasta-aineet MenB-rokotteiden sisältämää faktoria H sitovaa proteiinia (fHbp) vastaan voivat edesauttaa komplementin aktivaatiota myös estämällä faktori H:n sitoutumisen bakteerin pinnalle.

Komplementin proteiinit osallistuvat ensilinjan puolustukseen meningokokkia vastaan tunnistamalla elimistölle vieraita rakenteita myös ilman vasta-aineiden apua. Tämä selittää sen, miksi puutokset komplementin loppupään tekijöissä (C5–C9), kaikkien aktivaatioreittien keskeisessä C3-proteiinissa sekä vaihtoehtoisen reitin tekijöissä (properdiini, faktori D ja faktori H) altistavat vakaville meningokokki-infektioille.

Konjugaattirokotteilla saadaan yleensä synnetyttyä ns. immunologinen muisti. Nykykäsityksen mukaan se ei meningokokkitaudin lyhyen itämisajan (keskimäärin 3–4 vrk) vuoksi kuitenkaan riitä antamaan suojaa tautia vastaan, jos veressä kiertävien vasta-aineiden taso on laskeutunut liian matalaksi (7). Tehosterokotuksia tarvitaan, jos edellisestä rokotuksesta on kulunut aikaa ja lisääntynyt riski sairastua meningokokkitautiin jatkuu.

Konjugaattirokotteilla aikaansaadut vasta-aineet näyttävät säilyvän ainakin viisi vuotta (8), joskin pienimmillä lapsilla suojan kesto voi jäädä lyhyemmäksi (9). MenB-tautia vastaan suunnatuilla proteiinirokotteilla aikaansaadut bakteereita tappavat vasta-aineet näyttäisivät säilyvän heikommin kuin konjugaattirokotteilla aikaansaadut vasteet, mutta säilyvyydessä esiintyy vaihtelua rokoteantigeenien välillä (10,11). Tutkimustietoa suojan kestosta ja tehosteannosten aikataulutuksesta kaivataan lisää, erityisesti MenB- mutta myös konjugaattirokotteista.

Polysakkaridi-konjugaattirokotteiden kehityskaari

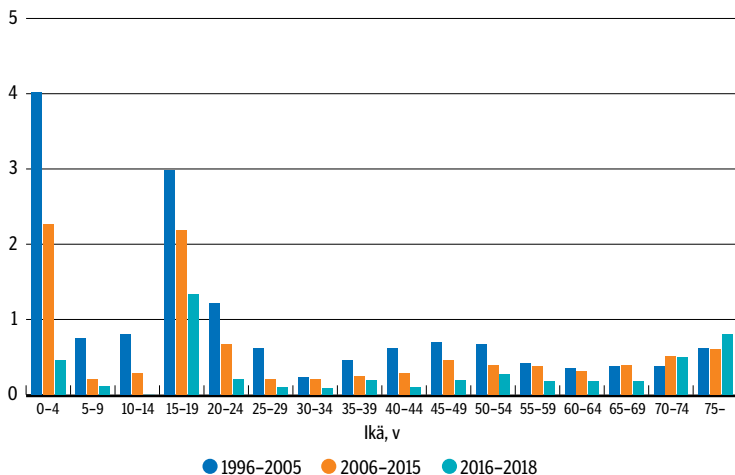
Ensimmäiset meningokokkirokotteet valmistettiin Yhdysvalloissa bakteerin kapselipolysakkaridien antamaan suojaan perustuen, ja ne saivat myyntiluvan vuonna 1974. Rokotteet olivat tehokkaita, kuten Suomessa 1970-luvulla laajan MenA-epidemian yhteydessä todettiin (6), mutta ne eivät suojanneet alle 2-vuotiaita, eivätkä estäneet bakteerin Nielukantajuutta.

Konjugoimalla polysakkarideja kantajaproteiiniin saatiin rokotteen kehittyneempi versio. Meningokokki C:ltä (MenC) suojaava konjugaattirokote tuli Eurooppaa kiertäneen MenC-epidemian vauhdittamana saataville 2000-luvun vaihteessa. Se otettiin ensimmäisenä käyttöön ilman laajoja kenttätutkimuksia vuonna 1999 Britanniassa ja sittemmin 2000-luvun alkupuolella monessa muussa Euroopan maassa (9). Sittemmin markkinoille on tullut useammalta

KUVIO 4.

Neisseria meningitidis -löydökset 1996–2018 ikäryhmittäin

Ilmaantuvuus/100 000/vuosi



Valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin vuosina 1996–2018 ilmoitetut verestä tai aivo-selkäydinnesteestä tehdyt löydökset, keskimääräinen ilmaantuvuus/100 000/vuosi.

Lähde: Tartuntatautirekisteri (www.thl.fi).

34 Simmons RD, Kirwan P, Beebejaun K ym. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. BMC Med 2015;13:297.

meningokokin seroryhmältä suojaavia konjugaattirokotteita, joista nelivalenttiset ACWY-rokotteet ovat saatavilla Suomessa. Aiemmin apteekkimyynnissä ollut MenC-rokote ei ole enää meillä saatavilla.

Jatkuva tautiseuranta on tarpeen.

Konjugaattirokotteella oli monia etuja polysakkaridirokotteeseen verrattuna. Konjugointi muutti polysakkaridiantigeenin luonnetta niin, että se sai B-soluvasteen lisäksi aikaan myös T-soluvälitteisen immuunivasteen kehittymisen. Tämä sai aikaan suojaavan immuni-teenin ja pitkäaikaisen immunologisen muistin kehittymisen myös pikkulapsilla.

Tehostunut vasta-ainetuotanto sai polysakkaridirokotteesta poiketen aikaan myös laumasuojausta suojaamalla rokotetut lapset paitsi taudilta, myös meningokokin Nielukantajuudelta. Tämä vähensi bakteerin kiertoa ja tartuntoja myös rokottamattomassa väestössä (12). Toisin

kuin polysakkaridirokotteet, konjugaattirokotteet eivät myöskään saaneet aikaan rokotevasteen heikkenemistä toistuvien annosten jälkeen (13).

Afrikan meningiittiväyhykkeen toistuvien A-ryhmän epidemioiden torjuntaan kansainvälisenä yhteistyönä kehitetty ja Intiassa valmistettu MenA-konjugaattirokote (MenAfriVac) otettiin käyttöön Afrikassa vuonna 2010. Rokotusten yleistäminen on vähentänyt merkittävästi MenA:n aiheuttamaa sairastavuutta ja kuolleisuutta meningiittiväyhykkeen maissa (14).

Proteiinirokotteet suojaavat seroryhmän B meningokokilta

MenB:ltä suojaavat proteiinipohjaiset rokotteet saivat myyntiluvan Euroopassa vasta hiljattain: MenB-4C (Bexsero) vuonna 2013 ja MenB-FHbp (bivalentti rLP2086; Trumenba) vuonna 2017. Rokotekehitystyö vei aikaa, sillä toisin kuin seroryhmien A, C, W ja Y polysakkaridit, rakenteeltaan elimistön omia sialihappohapporakenteita muistuttava MenB-kapselipolysakkaridi ei soveltunut rokoteantigeeniksi heikon immuunogeenisuuden ja mahdollisen autoimmuunivasteen riskin takia (15). MenB-rokotteiden kehitystyön haasteita on käsitelty tarkemmin muutama vuosi sitten ilmestyneessä suomalaisessa katsausartikkelissa (16).

Molemmat MenB-rokotteet lisensoitiin konjugaattirokotteiden tapaan immuunogeenisuustutkimusten perusteella ilman varsinaista näyttöä niiden kliinisestä tehosta, jota on sittemmin kertynyt rokotteiden kansalliseen ohjelmaan ottaneista maista. Kummatkin rokotteet ovat tätä nykyä apteekkimyynnissä Suomessa.

Rokoteantigeeneinä molemmissa rokotteissa toimivat yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla tuotetut meningokokin pintaproteiinit. MenB-4C-rokotteessa on mukana lisäksi Uuden-Seelannin MenB-epidemiakannasta eristettyjä ulkoalovesikkeleitä ja erityisesti niiden sisältämää poriini A -proteiinia (PorA). MenB-4C-rokotteessa pääasiallisia rokoteantigeenejä on neljä: ryhmän B/1 fHbp, Neisserioiden hepariinia sitova antigeeni eli NHBA, Neisserioiden adheesiini A eli NadA sekä P1,4-tyyppin PorA.

MenB-FHbp-rokotteessa antigeenejä on kaksi: ryhmän A/3 ja ryhmän B/1 fHbp-proteiinit. Rokotteissa käytetyistä proteiiniantigeeneista tunnetaan satoja, fHbp- ja NHBA-proteiinista jopa reilu tuhat hienorakenteeltaan eroavaa



TAULUKKO 1.

Meningokokkirokotteiden annostusaikataulut matkailijoille

Rokote	Ikä 1. rokoteannoksen antohetkellä	Perusrokotussarja	Rokotusten väli	Rokotussarjaan kuuluva tehosteannos ¹
Menveo (ACWY)	≥ 2 vuotta	1 annos	–	–
Nimenrix (ACWY)	6 vko – 5 kk	2 annosta	≥ 2 kk	1 annos 12 kk iässä, ≥ 2 kk viimeisimmästä rokotuksesta
	≥ 6 kk	1 annos	–	–
Bexsero (MenB-4C)	2–5 kk	3 annosta	≥ 1 kk	1 annos 12–15 kk iässä, ≥ 6 kk perussarjan viimeisestä rokotuksesta
	3–5 kk	2 annosta	≥ 2 kk	1 annos 12–15 kk iässä, ≥ 6 kk perussarjan viimeisestä rokotuksesta
	6–11 kk	2 annosta	≥ 2 kk	1 annos toisen elinvuoden aikana, ≥ 2 kk perussarjan viimeisestä rokotuksesta
	12–23 kk	2 annosta	≥ 2 kk	1 annos 12–23 kk perussarjan viimeisestä rokotuksesta
	≥ 2 v ²	2 annosta	≥ 1 kk	–
Trumenba (MenB-FHbp)	≥ 10 v ³	2 annosta	6 kk	–
		3 annosta	≥ 1 kk (toinen annos ≥ 4 kk (kolmas annos))	–

¹ Perusrokotussarjan ja siihen kuuluvan tehosteannoksen jälkeen annettavia tehosterokotuksia tarvitaan, jos tarvitaan pitkäaikaista suojaa. Tehosteannosta ACWY-rokotteella voidaan harkita, jos riski altistua meningokokki A:lle on erityisen suuri ja edellisestä annoksesta on kulunut yli kolme vuotta. Seroryhmien C, W ja Y meningokokeilta suojautumiseen aikuisille riittää tehosteannos viiden vuoden välein annettuna. Meningokokki B-rokotteiden (Bexsero ja Trumenba) aikaansaaman immuunivasteen säilyvyydestä ja tehosteannosten tarpeesta on toistaiseksi kertynyt vasta vähän tutkimustietoa. Rokotussuosituksia päivitetään sitä mukaa kun tutkimustietoa kertyy lisää.

² Rokotteen tehosta yli 50-vuotiailla ei ole tietoa.

³ Rokotteen tehosta yli 65-vuotiailla ei ole tietoa.

Suosituksat meningokokkitautitapausten lähikontaktien ja lääketieteellisten riskiryhmien rokotuksista löytyvät THL:n verkkosivuilta (thl.fi).

peptidivarianttia. Antigeeneistä konservoitunein on NadA, mutta sitä kantaa vain alle puolet invasiivisista kannoista.

Molemmat rokotteet saavat aikaan suojaa paitsi pinta-antigeeneiltään rokotteiden kanssa identtisiä kantoja, myös niitä riittävän läheisesti muistuttavia kantoja vastaan. Poikkeuksen tekee MenB-4C-rokotteiden PorA, jonka ajatellaan antavan suojaa vain sen kanssa identtisiä bakteerikantoja vastaan. Ristisuoja ei ole täydellistä, eikä kummankaan rokotteiden odoteta anta-

van suojaa kaikkia MenB-kantoja vastaan.

Rokotteiden kantavastaavuutta on arvioitu tätä tarkoitusta varten kehitetyillä fenotyyppisillä (17,18) ja sittemmin myös genotyyppisillä menetelmillä (19). Tutkimustulosten perusteella molemmat rokotteet näyttävät kattavan suuren osan maailmalla kiertävistä MenB-kannoista, mutta vastaavuus vaihtelee kohdemaasta ja tutkimusajankohdasta riippuen (20,21).

MenB-4C-rokotteiden kantavastaavuutta on arvioitu myös Suomessa vuosina 2010–2014, jolloin sen arvioitiin kattavan 78 % (95 %:n LV 72–88 %) invasiivisista kannoista (22). MenB-FHbp-rokotteiden kantavastaavuutta ei ole vielä tutkittu Suomessa fenotyyppisillä menetelmillä. Sekvenssitiedon perusteella valtaosa Suomen MenB-kannoista näyttäisi kantavan MenB-FHbp-rokotteeseen kuuluvia ryhmien A/3 ja B/1 fHbp-proteiineja, mutta sen perusteella ei toistaiseksi pystytä ennustamaan tarkemmin ristisuojaan laajuutta. Tutkimustuloksia tarkastellessa on hyvä muistaa, että eri rokotteille saatua kantavastaavuusestimaatteja ei menetelmäspesifisistä syistä voi verrata keskenään.

MenB-4C-rokote on ollut pikkulasten rokotusohjelmassa Britanniassa valmistajan suosituksesta erivälillä kolmen annoksen ohjelmalla (rokotukset 2, 4 ja 12 kk:n iässä) vuodesta 2015 lähtien. Se on osoittautunut tehokkaaksi, turvallisiksi ja hyvin siedetyksi, joskin rokotukseen liittyvät yleis- ja paikallisreaktiot ovat melko tavallisia (23–25). Vastaavanlaisia arvioita rokotteiden tehosta on saatu myös Kanadan Quebecistä, missä rokotetta käytettiin pitkään jatkuneen MenB-epidemian pysäyttämiseksi (26).

Britannian lisäksi MenB-4C-rokote on otettu hiljattain käyttöön myös Irlannissa, Italiassa ja Liettuaissa (kuvio 2). Näistä maista ei ole vielä suojatehon arvioita saatavilla. Molempia rokotteita on käytetty MenB-tautirypäiden torjunnassa erityisesti Yhdysvalloissa yliopisto-opiskelijoiden keskuudessa (27).

MenB-bakteerien lisäksi myös muihin seroryhmiin kuuluvat meningokokkikannat voivat kantaa rokotteissa olevia proteiiniantigeenejä pinnallaan. On esitetty, että molemmat MenB-rokotteet saattaisivat tämän vuoksi antaa suojaa myös muita kuin seroryhmän B meningokkeja vastaan (28,29). Vastaavanlainen havainto on tehty myös samaan sukuun kuluva Neisseria gonorrhoeae -bakteerista (30), mutta asiasta tarvitaan vielä lisää tutkimustietoa. Nielukantajuu-

SIDONNAISUUDET

Maija Toropainen: Osallistuu asiantuntijana THL:n verkkosivujen kirjoittamiseen, mukaan lukien ohjeet meningokokkirokotuksista. Hanna Nohynek: Kansallisen rokotusasiantuntijaryhmän (KRAR) sihteeri, asiantuntijana THL:n Rokotusoppaassa sekä Matkailijan terveysterveysoppaassa.

teen proteiinipohjaiset rokotteet eivät juuri vaikuta (31).

Kuka hyötyy rokotteista?

Meningokokkirokotteet ovat tehokkaita ja turvallisia. Koska taudin ilmaantuvuus on Suomessa pieni, rokotteet eivät kuulu kansallisen rokotusohjelman piiriin. Puolustusvoimissa riski sairastua meningokokkitautiin on huomattavasti kasvanut (32), minkä vuoksi varusmiespalvelukseen tai naisten vapaaehtoiseen asepalvelukseen astuvalle tarjotaan rokotussuoja seroryhmiä A, C, W ja Y vastaan. Varusmiesten MenB-rokotukset eivät ole toistaiseksi harkinnassa.

Rokotteita käytetään myös meningokokkitautitapausten lähikontaktien tartunnan torjunnassa, mikä rokotuksen lisäksi perustuu estolääkitykseen mikrobilääkkeillä (Toimenpideohje estolääkityksestä ja rokotuksista meningokokkitapauksissa; www.thl.fi).

Meningokokki ACWY- ja B-rokotteita suositellaan myös henkilöille, joilla on terveydentilansa vuoksi meningokokkitaudille altistavia riskitekijöitä. Näitä ovat esimerkiksi pernan puutos tai sen vajaatoiminta, sirppisoluanemia sekä puutokset elimistön immuunipuolustukseen osallistuvassa komplementtijärjestelmässä tai sen toimintaa estävä lääkitys. Näihin riskiryhmiin kuuluville meningokokkirokotteita voidaan antaa osana kansallista rokotusohjelmaa elokuusta 2020 lähtien. Riskinarvion mukaan rokotteita voidaan harkita myös muihin lääketieteellisiin riskiryhmiin kuuluville (33,34) joko omalla tai hoitopaikan kustannuksella.

Myös matkailijoille voidaan päätyä suosittelemaan meningokokki ACWY- tai B-rokotusta yksilöllisen riskinarvion ja paikallisen epidemiologisen tilanteen perusteella. Tavallinen turisti ei sitä yleensä tarvitse. Meningokokki ACWY-rokotusta (harvemmin MenB) saatetaan kui-

tenkin vaatia vaihto-oppilaalta tai yliopisto-opiskelijalta oppilaitokseen pääsyn edellytyksenä esimerkiksi Yhdysvalloissa.

Saudi-Arabia vaatii pyhiinvaeltajalta todistuksen ACWY-rokotuksesta. Suojaamista ACWY-rokotteella suositellaan myös matkailijoille, jotka oleskelevat läheisessä kontaktissa paikallisen väestön kanssa turistikohteiden ulkopuolella Afrikan meningiittivyöhykkeellä, missä meningokokkitauteja esiintyy toistuvina epidemioina. Ajantasaiset maakohtaiset ohjeet löytyvät THL:n toimittamasta Matkailijan terveysterveysoppaasta (www.terveyskirjasto.fi).

Taulukossa 1 on kuvattu meningokokkirokotteiden annostusaikataulut matkailijoille ikäryhmittäin ja rokotteittain. Suositukset meningokokkitautitapausten lähikontaktien ja lääketieteellisten riskiryhmien rokotuksista löytyvät THL:n verkkosivuilta (www.thl.fi).

Lopuksi

Meningokokkikonjugaattirokotetta tarjotaan Suomessa puolustusvoimissa varusmiespalveluksensa aloittaville, minkä lisäksi rokotteita käytetään invasiivisten tautitapausten lähikontaktien tartunnan torjunnassa estolääkityksen ohella. Niistä hyötyvät myös tiettyihin lääketieteellisiin riskiryhmiin kuuluvat. Riskinarvion perusteella rokotteita voidaan päätyä suosittelemaan myös eräille matkailijoille.

Meningokokki-infektiot ovat Suomessa harvinaisia, eikä rokotteiden ottamista lasten ja nuorten kansalliseen ohjelmaan harkita tällä hetkellä. Jos epidemiologinen tilanne muuttuu, laajemman rokotamisen tarve arvioidaan uudestaan terveystaloudellisten laskelmien perusteella. Jatkuva tautiseuranta on tarpeen meningokokin aiheuttaman tautitaakan ja rokotteiden tuoman hyödyn arvioimiseksi. ●

ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi/english
Meningococcal disease – who should be vaccinated?

MAIJA TOROPAINEN

Ph.D., Senior Specialist
Finnish Institute of Health and
Welfare, Department of Health
Security

HANNA NOHYNEK

Meningococcal disease – who should be vaccinated?

Neisseria meningitidis (meningococcus) is a Gram-negative bacterium that is frequently carried in the upper respiratory tract especially among teenagers and young adults but also can cause rare, but severe and debilitating disease with high mortality and lifelong complications. Depending on the serogroup, meningococcal infections can be prevented either by conjugated polysaccharide vaccines or protein-based vaccines targeted against serogroup B. In Finland, both conjugated vaccines against meningococcal serogroups A, C, W and Y and protein-based vaccines against serogroup B are available. Invasive meningococcal disease is a notifiable disease in Finland and all *Neisseria meningitidis* findings from blood or cerebrospinal fluid have to be reported to the National Infectious Diseases Register. In Finland, the annual incidence of invasive meningococcal disease is low, approximately 0.3/100 000 person years, which in practice means some 20 cases annually. Because of the rarity of the disease, and unlike in many other European countries, meningococcal vaccines are not part of the national childhood immunization programme. Instead, vaccines are used along with antimicrobial chemoprophylaxis for prevention of secondary cases among close contacts of patients with meningococcal disease. Military conscripts are also offered meningococcal ACWY conjugate vaccine upon entry to the compulsory service due to increased risk for meningococcal disease. In addition, both meningococcal ACWY and B vaccines are recommended to certain medical risk groups with increased risk of contracting meningococcal disease, such as patients with anatomical or functional asplenia and those with complement deficiencies. Also, based on individual risk analysis, school entry requirements and international health regulations, some travellers are offered meningococcal vaccinations.